



TITLE:

# 膀胱腫瘍に対するET-207膀胱内注入療法

AUTHOR(S):

上田, 正山; 谷野, 誠

---

CITATION:

上田, 正山 ...[et al]. 膀胱腫瘍に対するET-207膀胱内注入療法. 泌尿器科紀要 1979, 25(11): 1211-1215

ISSUE DATE:

1979-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122530>

RIGHT:

## 膀胱腫瘍に対する FT-207 膀胱内注入療法

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

上 田 正 山

国立西埼玉中央病院泌尿器科

谷 野 誠

INTRAVESICAL TREATMENT OF  
BLADDER TUMOR WITH FT207

Masataka UEDA

*From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine**(Chairman: Prof. T. Machida, M. D.)*

Makoto TANINO

*From the Nishi Saitama Chuo National Hospital*

We instilled FT 207 (N<sub>1</sub>-(12-tetra-hydrouracil-5-fluorouracil) 2000-4000 mg (20-40 ml) intravesically in 24 cases of bladder tumor twice a week for a total of 10 instillations.

The anti-tumor effect of this preparation was studied in 6 cases which were treated for the first time.

As a result, there were temporary clearance of tumor in 1 case, regression in 2 cases, and 1 unchanged case, but in no case was complete clearance observed.

As to the effect to prevent recurrence, recurrence was noted in 8 out of 16 cases with intravesical instillation of FT 207 alone and 6 out of 8 cases with combinational use of <sup>60</sup>Co irradiation of the bladder and pelvic region and intravesical instillation of FT 207 during a 23-month observation. Irritative symptoms, of the bladder leukopenia and other side-effects were not observed during the period of intravesical instillation.

The anti-tumor effect and recurrence-preventing effect of intravesical instillation of FT 207 appear to be lower than those of other anti-cancer drugs.

However, it should be noted that the lymph node levels of FT 207, when instilled intravesically, are higher than those of other anti-cancer drugs. If the method of administration is studied further, this preparation is expected to exert effect on infiltrative tumor.

## は じ め に

膀胱内抗癌剤注入(膀胱注)療法は1948年 Semple が papilloma に対して podophilin を膀胱内に注入したのが初めである。その後, mitomycin C (MMC),<sup>1-6)</sup> thio-TEPA,<sup>4,7-9)</sup> actinomycin D,<sup>8)</sup> 5-FU,<sup>8)</sup> cytosine arabinoside,<sup>10)</sup> adriamycin<sup>11-13)</sup> などの膀胱注が試みられ, その有用性が報告されている。今回, FT 207 (N<sub>1</sub>-(2-tetra-hydrofuryl)-5-fluorouracil) を膀胱注し, 抗

腫瘍効果(腫瘍の消失および縮小)と術後の再発防止効果につき検討したので報告する。

## 対象および投与方法

対象は国立西埼玉中央病院泌尿器科で診た膀胱腫瘍患者24例である。この内訳は男20例, 女4例, 年齢は30歳台1例, 50歳台7例, 60歳台7例, 70歳台8例, 80歳台1例で, 70歳台が最も多い。

投与方法は FT207, 2000~4000mg(20~40ml) を

膀胱内に注入し、1時間保留するように指導した。この操作を週2回、計10回行ない、これを1クールとして検討した。

対象24例中、抗腫瘍効果をみたのは7例、術後の再発防止効果をみたのは24例（FT 207 単独膀胱注16例、 $^{60}\text{Co}$  照射と膀胱併用8例）である。また、組織型はすべて transitional cell carcinoma で、Cancer

Registry (AUA) の grade 分類に従うと grade I~II が16例、grade III~IV が8例であった。

## 結 果

### 1. 初回治療による抗腫瘍効果

この対象例は6例で、そのうち、腫瘍の消失もしくは縮小したのは3例であった（Table 1）。

Table 1. FT-207 膀胱注入法による抗腫瘍効果

年齢	性	大きさ	数	浸潤性	grade	stage	1 回 投与量	投与回数	total	保時 留間	効 果
50	(F)	半米粒大	3ヶ	非	II	A	2000 ~4000mg	2/W	40	1h	一時的消失
77	(M)	小豆大	単	非	II	O	4000mg	2/W	10	1h	不 変
64	(M)	小豆大	3ヶ	非	II	O	4000mg	2/W	10	1h	増 大
72	(F)	半米粒大	2ヶ	非	II	O	2000 ~4000mg	2/W	50	1h	1ヶ 消失 1ヶ 縮少
75	(F)	米粒大	単	非	II	O	4000mg	2/W	10	1h	不 変
39	(M)	小豆大	2ヶ	非	I	O	4000mg	2/W	20	1h	縮 少

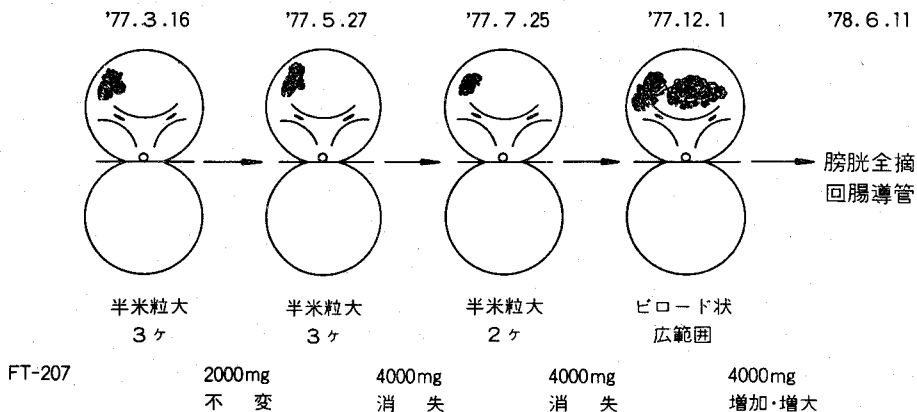


Fig. 1. Transitional cell carcinoma grade II stage A.

症例1 (Fig. 1). 51歳、女。

1976年11月30日、左尿管腫瘍で左腎尿管全摘出術と膀胱部分切除を行なったが、1977年3月16日膀胱腫瘍（半米粒大・3コ）を発見、FT207、2000mgの膀胱注を1クール行なったが腫瘍は消えず、さらにFT207の4000mgずつ膀胱注を1クール追加したところ腫瘍は消失した。しかし、2ヵ月後に再発（半米粒大、2コ）したので再度FT207、4000mgの膀胱注を1クールを行ない、腫瘍は消失した。2ヵ月後にまた再発したので、FT207、4000mgずつ膀胱注1クールを行なったが、右尿管口外上方のビロード状に広がった腫瘍は増大する傾向だったので、1978年6月6日、膀胱全摘出と回腸導管造設を行なった。腫瘍の組織型は transitional cell carcinoma grade II stage A であった。

症例2 (Fig. 2). 39歳、男。

1977年7月9日、血尿で来院、膀胱鏡で右尿管口外上方に小豆大の腫瘍を発見、FT207 4000mg ずつの膀胱注を1クールを行なった。腫瘍は半米粒大に縮小した。さらに1クールを追加したが効果がなかったので、1977年11月1日TUR-Btを行なった。組織型は transitional cell carcinoma grade I, stage 0 であった。

症例3 (Fig. 3). 72歳、女。

1975年10月24日、TUR-Bt (transitional cell carcinoma, grade II, stage 0) 後、3ヵ月ごとの膀胱鏡検査で1977年4月20日、左尿管口外上方に腫瘍（半米粒大、2コ）を発見。FT207 2000mg ずつ膀胱注を1クール行ない、1コは消失した。さらに1クール追加したと

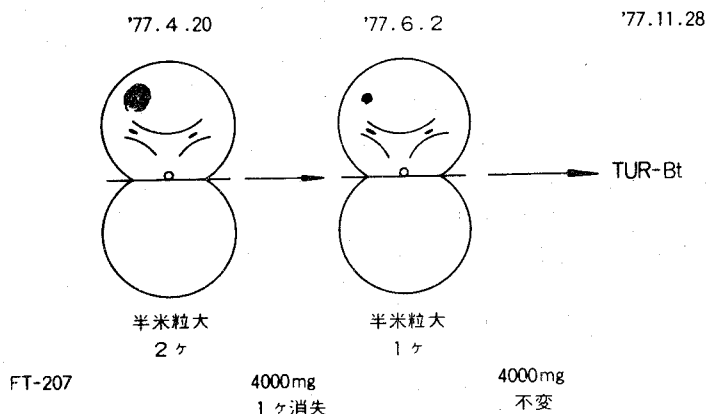


Fig. 2. Transitional cell carcinoma grade I stage 0

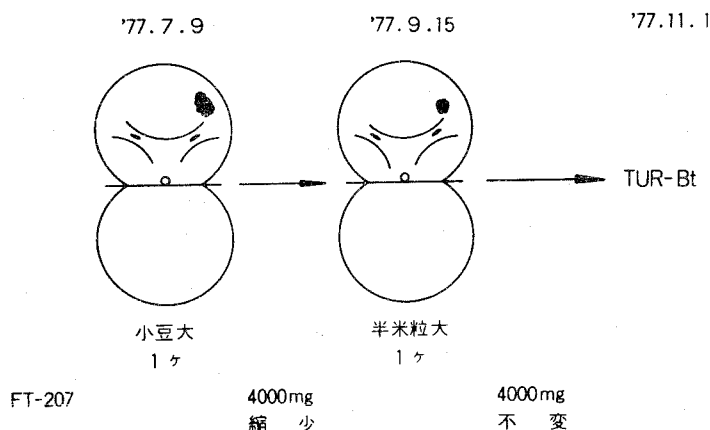


Fig. 3. Transitional cell carcinoma grade II stage 0.

ころ、残りの腫瘍は1/3米粒大に縮小した。さらに1クールを追加したが効果がなく、1977年11月29日、TUR-BTを行なった。組織型はtransitional cell carcinoma, grade II, stage 0であった。

以上、FT207の膀胱注による1時的な抗腫瘍効果(消失または縮小)例を挙げたが、恒久的効果例はなかった。無効の3例はtransitional cell carcinoma grade II, stage 0, 2例, grade II~III, stage A, grade III, stage B<sub>1</sub>がおのおの1例であった。

## 2. 再発防止効果

術後FT207 2000~4000mg ずつの膀胱注をしたのは24例(TUR-Bt 14例, 膀胱部分切除10例)で、その組織型はすべてtransitional cell carcinomaでありgrade I~II stage 0~Aが16例, grade III~IV, stage B<sub>2</sub>~Dが8例であった。術後, grade I~II,

stage 0~Aの表在性腫瘍16例にはFT207, 2000~4000mg ずつの膀胱注1クール単独療法を, grade III~IV, stage B<sub>2</sub>~Dの浸潤性腫瘍8例には<sup>60</sup>Co膀胱, 骨盤部照射とFT207 2000~4000mg ずつの膀胱注(1クール)とを併用した。なお、観察期間は最短3カ月, 最長20カ月。

### 1). 術後FT207 膀胱単独療法

16例中、再発したのは8例で、その時期は術後1~6カ月5例, 7~12カ月2例, 13~20カ月1例であった。再発部位はすべて異所性であった。

### 2). 術後<sup>60</sup>Co 膀胱, 骨盤部照射とFT207 膀胱併用療法

8例中、再発したのは6例で3例は術後1~6カ月, 2例は10カ月後であった。1例は術後5カ月で全身転移で死亡。他の1名は来院せず、予後不明である。

## 考 察

抗癌剤膀胱療法目的は、非観血的療法で可及的膀胱機能を保持し、膀胱粘膜からの抗癌剤吸収の腫瘍への直接作用による腫瘍の消失および縮小と再発防止であろう。膀胱療法の対象になる症例は小川<sup>30</sup>、三品<sup>31</sup>らが述べているように、膀胱鏡的に腫瘍の性格は有茎性の乳頭腫で、大きさは直径 1 cm 以下で low stage (0~A), low grade (I~II) の腫瘍である。これらの条件を満たす症例につき、腫瘍の消失のまたは縮小を検討した。今回、使用した FT207 は脂溶性で分子量 (200, 17) の小さい新しい抗癌剤で 5-FU とほぼ同様の臨床効果を示し、毒性および副作用は低く、化学療法指数は 5-FU の 2 倍であるといわれている<sup>14)</sup>。FT207 の膀胱注による膀胱粘膜からの吸収率は高く、浸潤性膀胱腫瘍例に対する術前、術後の FT207 膀胱注は膀胱、瘍の手術成績を向上させる望みがある。FT207, 2000~4000mg 1 回を週 2 回、計 10 回を 1 クールとして行なったが、6 例中 3 例 (50%) に腫瘍の消失または縮小が認められ、三品<sup>31</sup>らの 14% よりも好成績である。他の抗癌剤の抗腫瘍効果は MMC 70~76%<sup>1~6)</sup>, thio-TEPA 60~77%<sup>4,7~9)</sup>, actinomycin D 25%<sup>8)</sup>, 5-FU 16.7~81.8%<sup>6,8)</sup>, cytosine arabinoside 33.3%<sup>10)</sup>, adriamycin 53.3~70%<sup>11~13)</sup> などと報告されており、FT207 よりも抗腫瘍効果は高い。

抗癌剤膀胱注について注目すべきことは、症例 1 のように FT207 膀胱注を繰り返すと一時的に効果はあるが、ついには全く効果がなくなる時期がくることである。つまり、腫瘍の抵抗性 (耐性) 獲得の問題である。抗癌剤にはアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質などがあるが、nitrogen mustard を吉田肉腫細胞にわずか 37°C で 30 分間作用させても抵抗性は 25,000 倍も増加するといわれている<sup>15)</sup>。しかし、この現象は併用薬剤を使用することにより抵抗性の発現を阻止することも知られている<sup>15~17)</sup>。一時的に高い抵抗性を示す細胞でも時期が経つとその抵抗性は数倍まで低下するといわれている<sup>15)</sup>。したがって、抗癌剤膀胱療法の間歇的投与方法は有効と考えられるが、抗癌剤の種類により異なった感受性があること、抵抗性を獲得することなどから、さらに注入濃度、注入時間、間隔と抗癌剤の変更または併用療法を考慮することにより一層、抗腫瘍効果が期待されよう。また、腫瘍細胞は 42~43°C になると感受性が高くなる<sup>18)</sup> という特徴があるので、抗癌剤を温めて膀胱注することも 1 方法と思われるが、その薬剤の温度に対する安定性と副作用 (膀胱刺激症状、血圧上昇、白血球減少など) が問題となる

う。さらに水圧療法の併用も考えられる。土居ら<sup>20)</sup>は水圧療法に adriamycin を膀胱注し、有効率を 91% に高め、前述の adriamycin 単独膀胱療法の有効率 53.7~70% よりも良い成績を出している。

再発防止に関して、術後 FT207 の単独膀胱注では観察期間は 24 カ月と短かく、議論はできないが、transitional cell carcinoma grade I~II, stage 0~A の 16 例で 8 例 (50%) に再発を認めている。また、grade III~IV, stage B<sub>1</sub>~D に対する <sup>60</sup>Co 膀胱骨盤部照射と FT207 膀胱注を併用した 8 例では 6 例 (75%) が再発した。全体では 24 例中 14 例 (58%) に再発している。しかしいずれも局所性再発で、遠隔転移は認められない。この事実は FT207 の膀胱注による骨盤リンパ節内濃度が他の抗癌剤の場合よりも高い<sup>6)</sup>ということに必ずしも直接結びつかないかも知れないが注目すべき点であろう。

FT207 の膀胱注による局所再発率の低下は thio-TEPA よりも悪いが、注入方法、量や時期、間隔をさらに考慮し、長期観察をすれば遠隔転移例は他の抗癌剤よりも少なくなり良い成績が得られるかも知れない。いずれにしても担癌膀胱には 80% 以上の症例に粘膜の前癌性異常が見いだされる<sup>21~24)</sup> という報告があるので術後抗癌剤の膀胱注は投与方法を検討すれば再発防止に有効な手段になるかも知れない。

抗癌剤膀胱注時の副作用としては膀胱刺激症状が最も多く、MMC では 75.5%<sup>2)</sup>, adriamycin 46~60%<sup>13)</sup>, thio-TEPA 34%<sup>4)</sup>, cytosine arabinoside 8%<sup>10)</sup> である。つぎに白血球減少が thio-TEPA に 61.9%<sup>4)</sup> 認められる。ほかに脱毛、食欲不振、発疹などがあるが、FT207 においては前述した副作用は全く認められなかった。

## 結 語

1). 膀胱腫瘍 24 例に FT207 2000~4000 mg を週 2 回計 10 回膀胱注し、その抗腫瘍効果と再発防止の効果を検討した。

2). 抗腫瘍効果は初回治療 6 例で検討したが腫瘍の一時消失 1 例、縮小 2 例、不変 3 例で完全消失は 1 例もなかった。

3). 再発防止の効果は 23 カ月間の観察で FT207 単独膀胱注では 16 例中 8 例、<sup>60</sup>Co 膀胱骨盤部照射と FT207 膀胱注との併用では 8 例中 2 例に再発がみられなかった。

4). 副作用はほとんどなかった。

5). FT207 膀胱注による抗腫瘍効果、再発防止の効果は他の抗癌剤より低いように思われるが、FT207

のリンパ節内濃度が高いという特徴に注目し、さらに投与方法を検討すれば、浸潤性腫瘍に対して効果が認められると思われる。

### 参 考 文 献

- 1) 志田圭三・ほか：診療と新薬, **3**(1): 1855, 1966.
- 2) 志田圭三・ほか：臨泌 **21** (12): 1057, 1967.
- 3) 小川秀弥：日泌尿会誌, **60**(8): 746, 1969.
- 4) 富山哲郎：日泌尿会誌, **63**(7): 497, 1972.
- 5) Teruo, Mishina, et al.: J. Urol., **114**: 212, 1975.
- 6) 三品輝男・ほか：京府医大誌, **84**(8): 613, 1975.
- 7) Ralph, J. Veenema, et al.: J. Urol., **88**: 60, 1962.
- 8) Enrique, L., Esquirel, et al.: Invest. Urol., **2**(4), 381, 1965.
- 9) 斎藤宗吾：西日泌尿, **31**(4): 501, 1969.
- 10) 荻須文一：新薬と臨床, **25**(3): 435, 1976.
- 11) 新島端夫・ほか：泌尿紀要, **21** (3): 233, 1975.
- 12) 窪田吉信・ほか：癌と化療, **5**: 275, 1978.
- 13) 甲斐祥生・ほか：癌と化療, **5**: 645, 1978.
- 14) 安田行実・ほか：日化療会誌, **21**: 1171, 1973.
- 15) Yoshio Sakurai, et al.: Gann, **54**: 473, 1963.
- 16) Roberts, et al.: Cancer, **15**: 232, 1962.
- 17) 広野 巖・ほか：癌, **45**: 496, 1954.
- 18) Giovanella, B. C., et al.: Cancer. Res. **36**: 3944, 1976.
- 19) 岸本 孝・ほか：日泌尿会誌, **66**(8): 485, 1975.
- 20) 土居 淳・ほか：日泌尿会誌, **69** (8): 1068, 1978.
- 21) 市川篤二・ほか：日泌尿会誌, **43**: 19, 1952.
- 22) 長谷川泰：日泌尿会誌, **46**: 296, 1955.
- 23) Simon, W., et al.: J. Urol. **88**: 797, 1972.
- 24) Schade, R. O. K., et al.: Lancet, **2**: 943, 1968.

(1979年4月23日受付)